

# Diureetikumid arteriaalse hüpertensiooni ravis

**Maia Gavronski** – TÜ farmakoloogia instituut

**Võttesõnad:** tiasiiddiureetikumid, lingudiureetikumid, kaaliumi säästvad diureetikumid

**Diureetikume on hüpertensiooni ravis kasutatud juba pikka aega. Diureetikumide toimemehhanism põhineb peamiselt organismi vedelikumahu vähendamisel. Hüpertensiooni ravis kasutatakse kolme tüüpi diureetikume: tiasiidid, lingudiureetikumid ja kaaliumi säästvad diureetikumid. Sagedamini leiavad kasutamist tiasiidid, seda tänu nende täiendavale vasodilatoorsele efektile. Sagedasemateks kõrvaltoimeteks on hüponatreemia ja hüpokaleemia. Kaaliumi säästvatel diureetikumidel on kõrvaltoimeks hüperkaleemia, mis on oluline just halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Kuigi teised ravimirühmad (AKE inhibiitorid, Ca-kanali antagonistid jm) on diureetikumid juhtpositsioonilt tõrjunud, on neil endiselt arvestatav osa hüpertensiooni kombineeritud ravis.**

Diureetikume on kõrgvererõhktõve ravis kasutatud juba elmise sajandi teisest poolest ning see põhineb asjaolul, et vererõhu kõrgenemise patogeneesis on määravaks NaCl ja ekstratsellulaarse vedeliku retineerumine organismis (1, 2). Diureetikumid on efektiivsed just vanemaealistel patsientidel, kelle reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) aktiivsus on väiksem (3).

Hüpertensiooni ravis on kasutusel järgmised diureetikumide rühmad: tiasiidid, lingudiureetikumid, kaaliumi säästvad diureetikumid.

## I. TIASIIDID JA TIASIIDISARNASED DIUREETIKUMID

Tiasiidid on kõige enam kasutatavad ja hästi talutavad diureetikumid hüpertensiooni ravis. Tiasiidid on olnud kõrgvererõhktõve ravi nurgakiviks.

**Esindajad:** hüdrokloortiasiid, indapamiid (tiasiidisarnane).

Kindlalt on tõestatud ravimi efektiivsus vererõhu langetamisel ja südame-veresoonkonna tüsistustest tingitud suremuse vähendamisel (1).

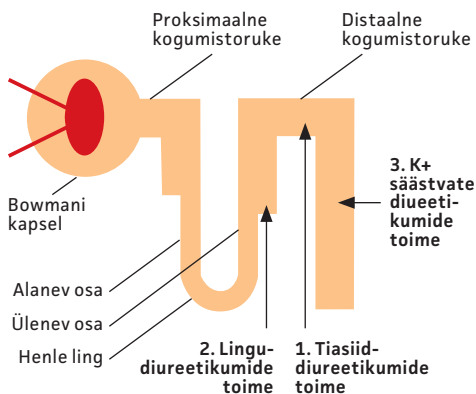
**Toimemehhanism** (vt jn) põhineb  $\text{Na}^+$  ja  $\text{Cl}^-$  transporteri inhibeerimisel nefronite diastaalsetes tuubulites, mille tulemusel suureneb vee,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  eritumine. Vähenevad veremaht ja südame minutimaht, mis omakorda aktiveerivad sümpaatilise närvisüsteemi (suureneb angiotensiin II produktsioon). Kombineerides diureetikume reniini produktsiooni mõjutavate ravimitega, suureneb hüpotensiivne toime. Nende pikaajaline hemodünaamiline toime seisneb veresoonte silelihaste dilatatsioonis ja perifeerse resistentsuse vähenemises. Indapamiidil on tugevam vasodilatatiivne ja nõrgem naatriureetiline toime kui hüdrokloortiasiidil.

**Farmakokineetika.** Selle rühma ravimid imenduvad seedetraktist hästi (60–80%). Toime kestab 6–12 tundi. Eritatakse peaaegu muutumatul kujul uriiniga.

Ravimi efektiivsus väheneb neerude kahjustuse korral.

**Kõrvaltoimed** on seotud metaboolsete häiretega.

1. Hüponatreemia põhjuseks on naatriumi suurenunud eritumine uriiniga. Hüponatreemiale on dispooneeritud vanemaelised ja madala kehakaaluga (alla 70 kg) patsiendid (4). Claytoni tõrühma andmetel esineb hüponatreemiat umbes 13% ambulatoorsetel patsientidel, kes saavad ravi tiasiiddiureetikumidega. Enamasti on seerumi naatriumi vähenemine mõõdukas ( $\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/l}$ ). Tõsist vere naatriumisisalduse langust ( $\text{Na}^+ < 125 \text{ mmol/l}$ ) on kirjeldatud umbes 3%-l tiasiidravi saavatest patsientidest (4).
2. Hüpokaleemia tekib suurenunud  $\text{K}^+$  eritumisest uriiniga.  $\text{K}^+$  defitsiit kombineerub tavaliselt hüpomagnesemiaga, mis suurendab rütmihäirete tekke riski. Hüpokaleemiat esineb umbes 8%-l tiasiidravi saavatest patsientidest (4). Tõsist hüpokaleemiat ( $\text{K}^+ < 3,0 \text{ mmol/l}$ ) esineb siiski vähestel: umbes 1%-l patsientidest (4). Hüpokaleemia tekkerisk on seotud ravimi doosiga ja ei sõltu vanusest ega soost.



**Joonis.** Diureetikumide toimed nefronis: 1) tiasiidid –  $\text{Na}^+$  ja  $\text{Cl}^-$  transporteri inhibeerimine nefroni distaalses kogumistorukeses; 2) lingudiureetikumid –  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  sümporneri inhibeerimine ülenevas Henle lingus; 3) kaaliumi säästvad diureetikumid –  $\text{Na}^+$  eritumine,  $\text{K}^+$  retentsioon proksimaalsetes neerutorukestes.

3. Hüperurikeemia on tingitud kusihaape suurenunud reabsorptsioonist. Esineb risk ägeda podagra-ataki tekkeks.
4. Hüperglükeemia. Tiasiidide pikaajalisel kasutamisel on kirjeldatud insuliiniresistentsuse teket ja hüperglükeemiat, latentne diabeet võib manifesteeruda. Hüperglükeemia teket seostatakse vereseerumi  $\text{K}^+$  nivoo langusega (5).
5. Hüperkaltseemia põhjuseks on kaltsiumi suurenunud reabsorptsioon. Sel kõrvaltoimel võib olla positiivne efekt eakatele, kes on ohustatud osteoporoosist.
6. Lipiidide ainevahetuse häired. Pikaajalisel (üle 4 a) suurte annuste kasutamisel võib üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli kontsentratsioon seerumis suurened (1).
7. Ereksioonihäired. Mehhanism on siiani ebaselge, ravimi manustamise katkestamisel on täheldatud kõrvaltoime möödumist.
8. Trombotsütopeenia (tingituna otsesest toimest luuüdile) ja nahasügelus esinevad harva.

**Praktilised soovitused.** Ravimi toime saabub tavaliselt tund aega pärast ravimi manustamist ning kestab umbes 12 tundi. Ravimi korduval manustamisel – ühe ööpäeva vältel – diurees väheneb, seega on otstarbekas ravimit manustada 1 kord päevas (6).

Vererõhku langetav toime on saavutatav tiasiidide väikeste doosidega. Annuse suurendamisel sagenevad kõrvaltoimed oluliselt. Kui vererõhu kontrolli väikeste doosidega ei õnnestu saavutada, on otstarbekas lisada raviskeemi uus preparaat teisest ravimirühmast.

Neerude funktsiooni halvenemisel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on tiasiiditüüpi diureetikumid ebaefektiivsed. Sel puhul soovitatakse kasutada lingudiureetikume.

Kliiniliselt väljendunud hüperurikeemia korral lisatakse raviskeemi allopurinool. Asümptomaatiline kusihaape tõus ravi ei vaja.

**Koostoimed teiste ravimitega.** Sageli kombineeritakse AKE inhibiitoreid või an-

giotensiini retseptori blokaatoreid tiasiiddiureetikumidega. Koostoime on aditiivne ja kasulik, kuid vanemaealistel on oht järsuks esimese doosi hüpotensiooniks. Kombinatsioonravi AKE inhibiitoriga võimaldab vähendada metaboolsete kõrvaltoimete (hüpokaleemia) teket (3). Tiasiiddiureetikumide kombineerimine kaaliumi säästvate diureetikumidega võimaldab vältida hüpokaleemia teket. Tiasiidide kombineerimine  $\beta$ -blokaatoritega suurendab adipoosetel insuliiniresistentsusega patsientidel oluliselt suhkruhaiguse riski (1). Liitiumipreparaatide ja tiasiiditüüpi diureetikumide kooskasutamisel võib suurendada kontsentratsioon liitiumi seerumis. Seetõttu on vajalik liitiumi seerumi kontsentratsiooni hoolikam jälgimine ja vajaduse korral annuse korrigeerimine (7). Digoksiini ja tiasiidide kombineerimisel on oluline jälgida seerumi kaaliumi taset, sest hüpokaleemia foonil suureneb oluliselt digoksiini arütmogeenne toime. Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA) võivad tiasiidide hüpotensiivset toimet vähendada. Mehhanismi täpselt välja selgitada pole suudetud, arvatakse, et MSPVAd pärsvad neerude töös oluliste prostaglandiinide sünteesi. Kirjeldatud on koostoime avaldumist indometatsiiniga. Ibuprofeeniga on interaktsiooni kliinilist avaldumist kirjeldatud vähem. Diklofenakiga ei ole koostoimete kliinilist avaldumist kirjeldatud (7).

## II. LINGUDIUREETIKUMID

Kasutatakse hüpertensiooni ravis ainult neil juhtudel, kui tiasiidid on osutunud ebaefektiivseks. Lingudiureetikumidel on tugev diureetiline ja nõrk hüpotensiivne toime.

**Esindajad:** furasemiid, torasemiid.

**Toimemehhanism** põhineb naatriumi, kaaliumi ja kloori sümporteri inhibitsioonil ülenevas Henle lingus (vt jn). Suureneb niimetatud elektrolütide eritumine. Et NaCl reabsorptsioon on pärsitud, võib erituda kuni 35% glomerulaarfiltraadis sisalduvast naatriumist. Naatriumi suurenenud eritumine tingib suurenenud uriinierituse (tänu vee osmootsele seondumisele).

**Farmakokineetika.** Lingudiureetikumid imenduvad seedetraktist hästi. Eritumine toimub peamiselt muutumatul kujul neerudega, vaid vähene osa metaboliseeritakse maksas. Lingudiureetikumid avaldavad toimet halvenenud neerufunktsiooniga patsientidele.

**Praktilised soovitusel.** Sellele ravimirühmale on iseloomulik kiire toime algus (umbes 1 tund pärast manustamist ja toime kestab keskmiselt 4 tundi). Furosemiidi võib manustada 2 korda päevas, kuid mitte sagedamini kui 6–8 tunni järel, sest neerud on pärast efektiivset doosi teatud ajavahemikus refraktaarsed. Torasemiidil on parem biosaadavus, pikem poolväärtusaeg ning seetõttu manustatakse ravimit 1 kord päevas. Lingudiureetikume kasutatakse ravimiresistentse hüpertensiooni korral kombinatsioonis teiste ravimitega. Lingudiureetikumid on näidustatud neerupuudulikkusega patsientidele suurema diureetilise toime saavutamiseks.

**Kõrval- ja koostoimed** on sarnased tiasiiddiureetikumidega. Lisaks eelnevale tuleb märkida ototoksilisust, mis võib tekkida, kasutades lingudiureetikume koos aminoglükosiididega. Mehhanism põhineb asjaolul, et lingudiureetikumid langetavad aminoglükosiidide renaalset kliirensi ning viimaste seerumikontsentratsioon võib tõusta toksiliste väärusteni (7).

## III. KAALIUMI SÄÄSTVAD DIUREETIKUMID

**Jaotus:** a) aldosterooni antagonistid – spironolaktoon; b) mitte-aldosterooni antagonistid – triamtereen, amiloriid. Selle rühma ravimid on nõrgad diureetikumid, neid kasutatakse kombinatsioonis tiasiididega, et vähendada  $K^+$  eritumist.

**Toimemehhanism** (vt jn). Spironolaktoon sarnaneb keemiliselt struktuurilt aldosterooniga ning konkureerib kohale retseptoris, blokeerides aldosterooni toime nefroni distaalsetes tuubulites, mille tulemusel tekib mõõdukas  $Na^+$  eritumine ja  $K^+$  retentsioon. Triamtereen ja amiloriid on mittesteroidse struktuuriga ained, mis pi-

durdavad  $\text{Na}^+$  reabsorbeerumist proksimaalsetes neerutorukestes ja inhibeerivad  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  vahetust.

**Farmakokineetika.** Amiloriid eritatakse uriiniga muutumatul kujul, teised preparaadid metaboliseeritakse maksas.

**Kõrvaltoimed.** Sagedasemaks kõrvaltoimeks võib olla hüperkaleemia, sest  $\text{K}^+$  retineerub organismis. Hüperkaleemia tekke suhtes tuleb eriti hoolikalt jälgida halvenenud neerufunktsiooniga patsiente. Hüponatreemia võib välja kujuneda, kui preparaate kasutatakse kombinatsioonis tiasiiddiureetikumidega. Hüponatreemia tekkele on disponeeritud vanemaealised patsiendid. Võivad esineda endokriinsüsteemi häired: günekomastia meestel, mastodüünia ja menstruaaltsükli häired naistel (6). Spironolaktoon võib pikemaajalisel suures annustes kasutamisel tekitada seedetrakti haavandeid (8). Triamteren inhibeerib dihüdrofolaadi reduktaasi ja võib põhjustada foolhappe defitsiidi, seetõttu tuleb vältida selle kasutamist rasedatel (6).

**Praktilised soovitused.** Monoteraapia-na kasutatakse spironolaktooni hüperaldosteronismi ravis. Kombineerituna teiste preparaatidega kasutatakse kaaliumi säästvaid diureetikume hüpokaleemia tekke vältimiseks või ravile raskesti alluva hüpertensiooni raviks. Hüpokaleemia korrigeerimiseks annab kaaliumi säästvate diureetikumide

kasutamine parema ja püsivama efekti kui kaaliumi substitutsioonteraapia, samas on kaaliumi säästvate diureetikumidel positiivne hüpotensiivne toime (3).

Kombineerides kaaliumi säästvaid diureetikume ravimitega, mis samuti tõstavad  $\text{K}^+$  taset organismis või pärsvad neerude funktsiooni, võib tekkida eluohtlik hüperkaleemia. Seepärast on väga oluline jälgida vere-seerumi kaaliumi taset. Vereseerumi kaaliumi taset võivad tõsta AKE inhibiitorid, angiotensiini retseptori blokaatorid. Neerude funktsiooni võivad pärssida MSPVAd, tsüklosporiin (7).

#### IV. DIURETIKUMIDE KASUTAMINE

##### RASEDATEL JA RINNAGA TOITVATEL EMADEL

Hüpertensiooniga rasedate ja rinnaga toitvate emade puhul tuleb kaaluda diureetilise ravi kasu ja riske. Diureetikumid vähendavad plasmamahtu ja redutseerivad uteroplatsentaarset verevarustust. Kirjanduse andmetel on diureetilist ravi saanud rasedatel täheldatud sagedamini enneaegset sünnitust ja vastsündinute sünnikaalu muutusi (9). Tiasiidid ja lingudiureetikumid läbivad platsentaarbarjääri ning erituvad rinnapiimaga. Samuti on tiasiidide kasutamise korral täheldatud vastsündinutel trombotsütopeeniat. Spironolaktooni raseduse ajal kasutada ei tohi ravimi antiandrogeense toime tõttu. Kindlalt on diureetiline ravi

**Tabel.** Sagedamini kasutatavad diureetikumid: klassifikatsioon, kaubamärgid, keskmised päevaannused

Ravimirühm	Esindajad	Kaubamärgid	Annustamine	Keskmsed päevaannused
1. Tiasiidid ja tiasiidilaadsed diureetikumid	Hüdrokloridiasiid	Hypothiazid 25 mg; 100 mg	1 kord päevas	12,5–50 mg
	Indapamiid	Proindap 2,5 mg		
		Tertensif SR 1,5 mg; 2,5 mg	1 kord päevas	2,5 mg
		Rawel SR 1,5 mg		
2. Lingu-diureetikumid	Furosemiid	Furosemiid 40 mg	1–2 korda päevas	20–40 mg
		Lasix ret 60 mg	1 kord päevas	40–60 mg
	Torasemiid	Torasemid 10 mg		
		Trifas 10 mg; 20 mg	1 kord päevas	10 mg
3. Kaaliumi säästvad diureetikumid	Spironolaktoon	Spirix NS 25 mg; 50 mg; 100 mg		
		Spironolacton SR 50 mg	2 korda päevas	25–100 mg
		Verospiron 25 mg; 30 mg; 50 mg		

näidustatud oligoanuuriaga preeklampsias olevatele rasedatele (10).

**Kokkuvõtteks** (vt tabel) võib öelda, et kuigi teised ravimirühmad (AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali antagonistid jm) on

diureetikumid juhtpositsioonilt tõrjunud, on neil endiselt oluline osa kombineeritud ravis, et potentsioneerida hüpotensiivset toimet (10).

*maia.gavronski@ut.ee*

## LP KOLLEEG

Lugenud tähelepanelikult artikli läbi ja vastanud õigesti artikli lõpus esitatud küsimustele, on võimalik saada täienduskoolituse punkte, märkides õige vastuse (nt 5a, 6b; esitatud näited on suvalised). Vastused saata Eesti Arsti toimetusele kirja teel või elektroonselt. Vas-

tuste esitamise tähtaeg on 30. august 2009. Vastaja peab teatama oma nime, töökoha, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata tõendkoolituse läbimise kohta. Vastused saata aadressil Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või e-postiaadressil [eesiarst@eesiarst.ee](mailto:eesiarst@eesiarst.ee).

## KÜSIMUSED

1. Milline kõrvaltoime ei ole iseloomulik tiasiididele?
  - a) hüpokaltseemia
  - b) hüponatreemia
  - c) hüpokaleemia
  - d) hüperurikeemia
2. Millised diureetikumid on neerukahjustusega patsiendil kõige efektiivsemad?
  - a) tiasiidid
  - b) lingudiureetikumid
  - c) kaaliumi säästvad diureetikumid
3. Millistele diureetikumidele on iseloomulik ototoksilisus?
  - a) tiasiidid
  - b) kaaliumi säästvad diureetikumid
  - c) lingudiureetikumid
4. Millel on kõige tugevam diureetiline toime?
  - a) spironolaktoonil
  - b) hüdrokloortiasiidil
  - c) furosemiidil
5. Milline ravimikombinatsioonidest ei sobi neerupuudulikkusega patsiendile?
  - a) enalapriil + hüdrokloortiasiid
  - b) amlodipiin + furosemiid
  - c) enalapriil + spironolaktoon
  - d) losartaan + torasemiid
6. Mida võib spironolaktooni kasutamine rasedate hüpertensiooni ravis põhjustada lootel?
  - a) hüpogonadismi
  - b) trombotsütopeeniat
  - c) hüpokaleemiat

## KIRJANDUS

1. Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4 Suppl 2):S25–9.
2. Presne C, Monge M, Mansour J, et al. Diuretic-based therapy. *Nephrol Ther* 2007;6: 392–426.
3. Drug Classes: diuretics. British Hypertension Society; 2008.
4. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, et al. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:87–95.
5. Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219–24.
6. Richards D, Aronson J. Oxford handbook of practical drug therapy. Oxford; 2005.
7. Stockley I. Stockley's drug interactions: a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management. London, Chicago Pharmaceutical Press; 2002.
8. Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, et al. Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:294–9.
9. Al-Balas M, Bozzo P, Einarson A. Use of diuretics during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009;55:44–5.
10. Eesti Hüpertensiooni Ühingu ja Eesti Kardioloogide Seltsi arteriaalse hüpertensiooni juhised 2004. <http://www.ehy.kliinikum.ee/>

---

**SUMMARY**

---

**Diuretics in the treatment of hypertension**

---

Diuretics have been used in treatment of hypertension for a long time. The mechanism of action of diuretics is mostly based on reduction of the body's liquid volume. Three types of diuretics are used in treatment of hypertension: thiazides, loop diuretics and potassium sparing diuretics. Thiazides are used more often because of their additional vasodilatory effect. Their frequent adverse effects

are hyponatraemia and hypokalaemia. Hyperkalaemia occurs in the case of potassium sparing diuretics, which is especially important in patients with impaired renal function. Although other groups of medicines (ACE-inhibitors, Ca-channel antagonists, etc.) have repulsed diuretics from the leading position, they still have an important role in combined treatment of hypertension.